

Makrofág eredetű extracelluláris vezikulák szerepe szívelégtelenségben

Onódi Zsófia^{1,2}, Ruppert Mihály³, Tóth Viktória Éva^{1,2}, Koncsos Gábor¹, Makkos András¹, Petrovics Tünde¹, Kecskés Krisztina¹, Brenner Gábor¹, Giricz Zoltán^{1,4}, Leszek Przemyslaw⁵, Görbe Anikó^{1,4}, Buzás Edit Irén⁶, Ferdinandy Péter^{1,4}, Radovits Tamás³, Varga Zoltán^{1,2,4}

1 Semmelweis Egyetem Farmakológia és Farmakoterápiás Intézet, Budapest

2 HCEMM-SE Kardiometabolikus Immunológia Kutatócsoport, Budapest

3 Semmelweis Egyetem Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

4 Pharmahungary Csoport, Szeged

5 Cardinal Stefan Wyszyński Kardiológiai Intézet, Szívelégtelenség és Transzplantációs Osztály, Varsó

6 Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunológiai Intézet, Budapest

Bevezetés: A szívelégtelenség kezelése napjainkban is kihívás az orvostudomány számára. Patomechanizmusában bizonyítottan szerepet játszanak a gyulladásozó citokinek, például az interleukin 1 β (IL-1 β), mely súlyosítja a betegség progresszióját, így fontos prognosztikus marker. A citokinek egyik forrása az inflammaszóma aktiváció, azonban ennek szerepe szívelégtelenségben nem tisztázott. Ezek tükrében célul tűztük ki az inflammaszóma szerepének vizsgálatát szívelégtelenségben, továbbá olyan releváns sejtes platform létrehozását, mellyel lehetőség nyílik az inflammaszóma további mechanisztikus vizsgálatára.

Módszerek: Kísérleteinkhez végstádiumú szívelégtelen betegek és egészséges donorok explantált szívéből nyert bal kamrai mintákat használtunk. Az inflammaszóma aktivációt jelző NOD- és AIM2-szerű szenzor fehérjék, valamint az adapter protein ASC expresszióját Western blottal határoztuk meg, Iba1 immunhisztokémiával pedig a szöveti makrofágokat detektáltuk. Sejtes kísérleteinkben az inflammaszóma aktivációt kardiális (AC16) és monocita (THP1) sejtvonalakon vizsgáltuk.

Eredmények: Szívelégtelen betegekben szignifikánsan emelkedett az AIM2 és NLRC4 fehérjék expressziója az egészséges kontrollhoz képest, míg a NALP1 és NLRP3 szöveti szintjében nem volt kimutatható különbség. Immunhisztokémiával nagy számban Iba1+ makrofágokat detektáltunk. AC16 és THP-1 sejtekben is az AIM2 inflammaszóma aktiválódott kettős szálú DNS stimuláció hatására. A THP-1 által kibocsátott vezikulák ASC tartalma szignifikánsan emelkedett AIM2 inflammaszóma stimulációt követően, mely vezikulákat az AC16 sejtek felvettek.

Konklúzió: Kísérleteink alapján a szívelégtelenség patomechanizmusában szerepet játszhat az AIM2 és NLRC4 inflammaszóma aktiváció. A bal kamrában megfigyelt jelentős makrofág jelenlét felveti az inflammaszóma aktivációban betöltött nagyobb szerepüket. Eredményeink arra utalnak, hogy a makrofágokból vezikuláris úton felszabaduló inflammaszóma komponensek hozzájárulhatnak a gyulladásozó szignálok közvetítéséhez. Feltételezéseink szerint a folyamatos pusztuló kardiális sejtekből származó kettős szálú DNS triggerelheti az AIM2 inflammaszóma aktivációt a makrofágokban, ezzel a krónikus gyulladást fenntartva.